

Artículos originales

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La Histeroscopia en el Tratamiento del Cáncer Endometrial: Su Valor y Seguridad



Keith W. K. Lo

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Senior Medical Officer, Honorary Clinical Assistant Professor, Division of Gynecologic Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China.

Otro trabajo de su autoría: Lo KWK, Cheung TH, Yim SF, Chung TKH. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: A retrospective study, *Gynec. Oncology*, 84 (3):394-398, 2002.

Valor de la histeroscopia para la identificación del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar el valor de la histeroscopia en mujeres con sangrado uterino anómalo. Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de 1 600 histeroscopias diagnósticas. Las histeroscopias ambulatorias fueron llevadas a cabo sin premedicación ni anestesia.

Se obtuvieron muestras endometriales o se efectuaron biopsias guiadas por histeroscopia cuando se lo consideró apropiado. La histeroscopia pudo realizarse satisfactoriamente en 1 468 mujeres (91.8%). Se sospechó cáncer endometrial mediante histeroscopia en 48 mujeres. El diagnóstico fue confirmado por la histología sólo en 10 casos (valor predictivo positivo [VPP] 20.8%), como lo demuestra la tabla 1. En siete casos se obtuvo tejido endometrial insuficiente para el diagnóstico.

Subsecuentemente se realizó dilatación y raspado, el cual no reveló hiperplasia ni malignidad. En los restantes 31 casos, la histología reveló 2 casos de hiperplasia endometrial, 22 casos de endometrio normal y 7 casos de endometrio atrófico. Veinte casos de cáncer endometrial fueron detectados en las muestras endometriales, como se muestra en la tabla 2. Tres mujeres tuvieron una evaluación histeroscópica insatisfactoria debido a la presencia de sangre. De los restantes 7 casos, sólo 10 fueron correctamente identificados en la evaluación histeroscópica (sensibilidad = 58.8%), mientras que 4 fueron diagnosticados como hiperplasia endometrial y 3 como pólipos endometriales (valor predictivo negativo [VPN] 99.5%). Concluimos que la histeroscopia en sí misma conlleva baja sensibilidad y VPP para

Tabla 1. Precisión de la histeroscopia en la detección del cáncer.

Evaluación histeroscópica	Positiva		Negativa	
	Positiva	10	38	48
	Negativa	7	1 413	1 420
		17	1 451	1 468

Cantidad de histeroscopias fallidas = 132.3 tenían cáncer endometrial en la histología

Sensibilidad = 10/17 (58.8%, intervalo de confianza 95% 0.354 - 0.822)

Especificidad = 1 413/1 451 (97.4%, intervalo de confianza 95% 0.966 - 0.982)

Valor predictivo positivo = 10/48 (20.8%, intervalo de confianza 95% 0.093 - 0.323)

Valor predictivo negativo = 1 413/1 420 (99.5%, intervalo de confianza 95% 0.991 - 0.999)

el diagnóstico de cáncer endometrial. El valor predictivo de una histeroscopia negativa es inadecuado, por lo que debe efectuarse siempre la biopsia endometrial durante la histeroscopia para el diagnóstico preciso de cáncer endometrial.

Tabla 2. Hallazgos histeroscópicos e histología de las pacientes con cáncer endometrial.

CASO	Diagnóstico histeroscópico	Histología	
		Biopsia guiada	Obt. de muestra
1	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
2	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
3	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
4	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
5	Neoplasia	Insuficiente	Adenocarcinoma
6	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
7	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
8	Neoplasia	Hiperplasia	Adenocarcinoma
9	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
10	Neoplasia	No realizado	Adenocarcinoma
11	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
12	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
13	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
14	Neoplasia	No realizado	Adenocarcinoma
15	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
16	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
17	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
18	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
19	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
20	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma

Evaluación histeroscópica de la invasión cervical del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la histeroscopia mediante el empleo de solución salina normal (SSN) o dióxido de carbono (CO₂) como medios de distensión para la evaluación de invasión tumoral del cérvix uterino por parte del cáncer endometrial. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en 200 pacientes consecutivas con cáncer endometrial. Antes del tratamiento quirúrgico definitivo se realizó histeroscopia utilizando SSN o CO₂ como medios de distensión, para determinar si el tumor se había diseminado hacia el cérvix. Las muestras uterinas obtenidas luego de las histerectomías fueron cortadas a cielo abierto para su evaluación macroscópica. La invasión tumoral del cérvix fue evaluada mediante histeroscopia y los exámenes macroscópicos fueron comparados con los hallazgos patológicos. Se halló invasión tumoral del cérvix en 41 (20.5%) de los exámenes patológicos. Seis (14.6%) tenían sólo compromiso glandular, 6 (14.6%) tenían sólo invasión estromal y 29 (70.8%) presentaban ambos. La histeroscopia detectó o excluyó correctamente la presencia de invasión tumoral cervical en 92.5% (185/200) de las pacientes. La histeroscopia tiene sensibilidad de 68.3% (28/41) y

especificidad de 98.7% (157/159), con un VPP de 93.3% (28/30) y un VPN de 92.4% (157/170) para evaluar el compromiso cervical, tal como lo muestra la tabla 3. La sensibilidad de la histeroscopia dependió del grado de compromiso cervical y fue de 50.0% (3/6) en las pacientes con compromiso glandular únicamente, 0 (0/6) en aquellas con sólo invasión estromal y 86.2% (25/29) en aquellas con ambas ($p < 0.01$). La evaluación por inspección macroscópica mostró una precisión de 93.0% (186/200), sensibilidad de 68.3% (28/41), especificidad de 99.4% (158/159), VPP de 96.6% (28/29) y VPN de 92.4% (158/171). No existió diferencia significativa entre los dos métodos de evaluación. Cuando los resultados de la histeroscopia realizada con diferentes medios de distensión fueron comparados, el uso de SSN se asoció con mayor precisión en cuanto a la determinación de diseminación tumoral hacia el cérvix (96.8% contra 88.7%, $p = 0.03$) y VPN (96.4% contra 88.4%, $p < 0.05$), respecto del uso de CO₂, como lo muestra la tabla 4. Concluimos que la evaluación histeroscópica y el examen macroscópico de la muestra uterina tienen similar eficacia en cuanto a la detección de invasión cervical por el cáncer endometrial. El examen histeroscópico con SSN es más preciso que el que emplea CO₂.

Tabla 3. Precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de la histeroscopia contra la inspección macroscópica en cuanto a la detección de compromiso cervical por parte del cáncer endometrial.

	Histeroscopia	Inspección macroscópica
Precisión	185/200 (92.5%)	186/200 (93.0%)
Sensibilidad	28/41 (68.3%)	28/41 (68.3%)
Especificidad	157/159 (98.7%)	158/159 (99.4%)
VPP	28/30 (93.3%)	28/29 (96.6%)
VPN	157/170 (92.4%)	158/171 (92.4%)

Tabla 4. Precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la histeroscopia que emplea solución salina contra la que usa CO₂ para detectar compromiso cervical en el cáncer endometrial.

	Grupo de solución salina	Grupo de CO ₂
Precisión ($p = 0.03$)	91/94 (96.8%)	94/106 (88.7%)
Sensibilidad	10/13 (76.9%)	18/28 (64.3%)
Especificidad	81/81 (100%)	76/78 (97.4%)
VPP	10/10 (100%)	18/20 (90.0%)
VPN ($p < 0.05$)	81/84 (96.4%)	76/86 (88.4%)

Diseminación histeroscópica del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para comparar la probabilidad de que se diseminen células cancerosas endometriales hacia la cavidad peritoneal al realizar el examen histeroscópico utilizando CO₂ o SSN como medios de distensión. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 162 pacientes con cáncer endometrial. Todas estas pacientes fueron sometidas a evaluación histeroscópica con CO₂ o SSN como medios de distensión, como parte de la investigación del sangrado uterino anómalo, o para determinar si el cérvix uterino se encontraba invadido por tumor. Se recolectó fluido peritoneal para citología inmediatamente luego de la entrada a la cavidad abdominal. La citología peritoneal positiva fue considerada como el objetivo primario. Entre 162 pacientes, 39 casos fueron excluidos del estudio debido a enfermedad intraperitoneal macroscópica ($n = 32$) o patología diferente de adenocarcinoma endometriode ($n = 7$). Otros 3 casos fueron excluidos debido a que ambos medios de distensión habían sido utilizados en la histeroscopia. El análisis se basó, entonces, en los datos de 120 pacientes. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes sometidas a histeroscopia, al emplear tanto CO₂ ($n = 70$) como SSN ($n = 50$) con respecto a la edad, estadio patológico, estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), invasión miometrial, tamaño tumoral, compromiso cervical, compromiso ganglionar y supervivencia a dos años libre de progresión. Sin embargo,

existió una media de 13.0 ± 5.0 días (amplitud 3-21 días) de intervalo entre la laparotomía efectuada para la cirugía definitiva y la histeroscopia con CO₂, en comparación con la laparotomía inmediata realizada luego de la histeroscopia con SSN ($p < 0.001$). Se observó citología peritoneal positiva en 8 (6.7%) pacientes, de las cuales 7 se encontraban en el grupo de SSN y una en el grupo de CO₂. La citología peritoneal positiva fue significativamente más frecuente en las pacientes sometidas a histeroscopia con SSN, en comparación con aquellas efectuadas con CO₂ (14.0% contra 1.4%, OR = 11.2, intervalo de confianza 95% = 1.3-94.5; $p = 0.009$), como lo muestra la tabla 5. La presencia de citología peritoneal positiva no se asoció con la edad, grado tumoral, tamaño tumoral, invasión miometrial, compromiso cervical o metástasis ganglionares. Ninguna de las 8 pacientes con citología positiva recibió tratamiento adicional y todas ellas se encuentran libres enfermedad tras 12 a 34 meses de seguimiento. Concluimos que las células malignas endometriales fueron arrastradas a la cavidad peritoneal durante la histeroscopia, lo cual parece más probable luego del uso de SSN, en comparación con CO₂.

Tabla 5. Características de las pacientes sometidas a histeroscopia empleando CO₂ contra solución salina.

		Grupo de CO ₂	Grupo de solución salina
Edad	Media \pm desvío estándar	57.5 \pm 12.8	54.4 \pm 11.0
	Rango	34-85	33-84
Estadio patológico (%)	Estadio I	54 (77.1)	36 (72.0)
	Estadio II	13 (18.6)	6 (12.0)
	Estadio III	3 (4.3)	8 (16.0)
Gradación FIGO (%)	G1	36 (51.4)	22 (44.0)
	G2	28 (40)	22 (44.0)
	G3	6 (8.6)	6 (12.0)
Invasión miometrial (%)	< 50% del espesor	53 (75.7)	34 (68.0)
	> 50% del espesor	17 (24.3)	16 (32.0)
Media de tamaño tumoral (cm) \pm desvío estándar		3.2 \pm 1.9	3.0 \pm 1.5
Compromiso cervical (%)		15 (21.4)	8 (16.0)
Compromiso ganglionar (%)		3 (14.3)	3 (10.7)
Progresión libre de enfermedad a 2 años (%)		91.8	90.0
Citología peritoneal positiva (%)*		1 (1.4)	7 (14.0)

* $p = 0.009$; OR = 11.2, intervalo de confianza 95% = 1.3-94.5

Prevención de la diseminación histeroscópica del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la oclusión de ambas trompas de Falopio con el fin de evitar la diseminación de las células cancerosas endometriales hacia la cavidad peritoneal durante el examen histeroscópico. Se incorporaron pacientes a las cuales se les efectuaba diagnóstico de cáncer endometrial sin examen histeroscópico previo. Se utilizó SSN para distender la cavidad uterina durante el examen histeroscópico en busca de diseminación endocervical antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Realizamos la laparotomía, pinzamos ambas trompas de Falopio y recolectamos el líquido del lavado peritoneal antes de realizar la evaluación histeroscópica. El lavado peritoneal fue recolectado una vez más luego de la evaluación histeroscópica. La citología peritoneal positiva detectada luego, pero no antes de la histeroscopia, fue considerada como el objetivo primario. Se efectuó evaluación histeroscópica preoperatoria a 103 pacientes. Diez pacientes fueron excluidas del estudio debido a sus antecedentes de esterilización o bloqueo tubárico. El análisis final se limitó a 93 pacientes con cáncer endometrial. Se halló citología peritoneal

positiva en 10 (10.8%) pacientes y este hallazgo se vinculó significativamente con el grado tumoral ($p = 0.023$), compromiso aneal ($p = 0.003$), invasión cervical ($p = 0.01$) y la presencia de siembras peritoneales ($p = 0.001$). En 5 de las 10 pacientes con citología peritoneal positiva previa a la evaluación histeroscópica pudieron recuperarse también células malignas en el líquido de lavado peritoneal luego del examen histeroscópico. No existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de casos con citología peritoneal positiva antes de la histeroscopia (10 pacientes, 10.8%) o luego de la histeroscopia (5 pacientes, 5.4%), como lo muestra la tabla 6. Respecto de las pacientes con citología peritoneal negativa antes de la histeroscopia, ninguna exhibió citología peritoneal positiva luego del procedimiento. Concluimos que la oclusión completa de ambas trompas de Falopio puede prevenir eficazmente la diseminación de las células neoplásicas endometriales hacia la cavidad peritoneal durante la histeroscopia.

Tabla 6. Citología peritoneal positiva antes y después de la histeroscopia con oclusión de ambas trompas de Falopio.

Citología peritoneal antes de la histeroscopia		Citología peritoneal posterior		
		Negativa	Positiva	Total
	Negativa	83	0	83
	Positiva	5	5	10
	Total	88	5	93

Prueba de McNemar, $p = 0.063$

No existió diferencia significativa en cuanto a la citología peritoneal antes de la histeroscopia (10 pacientes, 10.8%) o después (5 pacientes, 5.4%)

Conclusiones

Pese a la alta sensibilidad del dispositivo de muestreo endometrial, en cuanto a la detección de cáncer endometrial,⁶ la histeroscopia se cita frecuentemente como el método preferido para la investigación del sangrado uterino anómalo. Se cree que una biopsia dirigida por histeroscopia permitiría extirpar precozmente pequeños focos de cáncer endometrial. Sin embargo, esta creencia nunca fue sustentada por la literatura. De hecho, la histeroscopia no provee mayor sensibilidad que la dilatación y raspado en cuanto a la detección del cáncer endometrial,⁷ y la biopsia dirigida por histeroscopia es menos sensible y precisa que la obtención de muestra endometrial por sistema Vabra, en cuanto a la detección de cáncer o hiperplasia endometriales. La sensibilidad y el VPP de la histeroscopia sin biopsia endometrial respecto del diagnóstico de cáncer endometrial fueron sólo de 58.8% y 20.8%, respectivamente, de acuerdo con nuestra experiencia. La histeroscopia y la biopsia guiada juegan un limitado papel en cuanto al diagnóstico de las neoplasias endometriales.

La tasa de supervivencia a cinco años para las pacientes con cáncer endometrial fue buena, dado que el 80% de ellas se encontraban en estadio I al momento de la presentación. Sin embargo, para las pacientes con diseminación tumoral hacia el cérvix, la tasa de supervivencia a 5 años descendió hasta 60% a 70%.⁸ Se recomienda por ello efectuar histerectomía radical y linfadenectomía pelviana bilateral para abarcar los potenciales sitios metastásicos de la enfermedad estadio II. Es necesario efectuar una precisa evaluación preoperatoria de la invasión cervical para guiar la cirugía más apropiada, con el fin de evitar tanto el tratamiento excesivo como el insuficiente. Se utilizaron varias técnicas para detectar el compromiso cervical antes de histerectomía. Nosotros elegimos la histeroscopia debido a que esta técnica permite la inspección visual bajo amplificación de la cavidad uterina y del canal endocervical. La histeroscopia predijo correctamente la presencia o ausencia de invasión cervical en el 92.5% de las mujeres. Sin embargo, la sensibilidad global de la histeroscopia fue sólo de 68.3%, lo cual dependió del grado de compromiso cervical. La tasa de recolección alcanzó 86.2% de las mujeres con tumores que comprometían tanto el tejido estromal como glandular, mientras que los tumores limitados al tejido glandular fueron detectados en sólo el 50.0% de las pacientes. La alta especificidad (98.7%) de la prueba limita la

cantidad de pacientes que serían tratadas en demasía mediante la histerectomía radical. El alto VPP (93.3%) y VPN (92.4%) sugieren que este enfoque es clínicamente útil. El uso de medios de distensión es esencial en la histeroscopia diagnóstica para asegurar la buena visualización de la cavidad uterina y el canal endocervical. La histeroscopia que emplea SSN como medio de distensión proporciona una precisión y VPN significativamente mayores que aquella que emplea CO₂.

Se cuestiona que la histeroscopia, que requiere bombeo de CO₂ o la instilación de solución salina en la cavidad uterina pueda producir diseminación de células malignas en la cavidad peritoneal en pacientes con carcinoma endometrial. Estas preocupaciones fueron sugeridas por los estudios acerca de la histeroscopia realizados en pacientes con patología benigna, y sus hallazgos pueden no ser aplicables a pacientes con cáncer endometrial. Las células tumorales se encuentran desorganizadas en cuanto a su arquitectura, por lo cual pueden desprenderse más fácilmente que las células endometriales normales. Por ello, aún no se ha aclarado la cuestión acerca de si los diferentes medios de distensión conllevan distintos riesgos de introducción de células tumorales en la cavidad peritoneal. Nuestra revisión retrospectiva concluyó que las células malignas endometriales podrían ser introducidas en la cavidad peritoneal durante la histeroscopia y que el riesgo es mayor cuando se utiliza SSN en vez de CO₂ como medio de distensión. Este hallazgo es coherente con los principios de la dinámica de los fluidos, que establecen que la capacidad transportadora es directamente proporcional a la densidad de la materia.

Debido a la posibilidad de un sesgo de selección en los estudios retrospectivos, una buena respuesta a esta pregunta requerirá un gran estudio prospectivo aleatorizado y controlado, que en este escenario sería éticamente difícil de justificar.

Continúa la controversia respecto del uso de terapia adyuvante posoperatoria en el cáncer endometrial en estadio quirúrgico IIIa, definido por la citología peritoneal positiva con enfermedad confinada al cuerpo uterino. Pese a que el significado clínico de la citología peritoneal positiva vinculada al procedimiento es incierto y a que podría ser irrelevante, la citología peritoneal positiva podría producir ansiedad innecesaria y –posiblemente– una intervención injustificada. Deben realizarse esfuerzos para minimizar el riesgo potencial. Nuestros resultados sugieren que la introducción de células endometriales malignas hacia la cavidad peritoneal durante la histeroscopia puede ser evitada efectivamente mediante la oclusión completa de ambas trompas de Falopio antes del procedimiento. Como la mayoría de las pacientes con cáncer endometrial confirmado son tratadas con laparotomía e histerectomía, podría ser apropiado efectuar el bloqueo de ambas trompas luego de la laparotomía y antes del examen histeroscópico. Para aquellos que prefieren el abordaje vaginal o laparoscópico para la histerectomía, la aplicación de pinzas en ambas trompas de Falopio a través del laparoscopio podría constituirse en una alternativa. Sobre la base de nuestro estudio previo, sólo 20 de 1 600 exámenes histeroscópicos diagnósticos revelaron cánceres endometriales. Nosotros no recomendamos efectuar forma alguna de bloqueo de las trompas de Falopio a través del laparoscopio en mujeres sometidas a histeroscopia diagnóstica por presentar sangrado uterino anómalo. Pese al pequeño riesgo de neoplasia endometrial, los peligros vinculados con el procedimiento de bloqueo de las trompas de Falopio sobrepasan los beneficios en este escenario clínico. No recomendamos el uso de dispositivos para biopsia endometrial en los casos en que se sospeche cáncer endometrial, antes de observar la histeroscopia diagnóstica. Esta es sumamente sensible en cuanto a la detección del cáncer endometrial y se espera que conlleve menor riesgo de diseminación de células malignas. Si se requiere histeroscopia diagnóstica como parte de la investigación del sangrado uterino anómalo, debería considerarse el CO₂ como primera elección en cuanto a medios de distensión.

Keith W. K. Lo

B - Evolución Obstétrica y Perinatal de las Gestaciones Múltiples con Reducción Embrionaria Espontánea en Programa de Donación Ovocitaria



Manuel Rodríguez González

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Director médico del Instituto Valenciano de Infertilidad de Castellón, Castellón, España.

Otro trabajo de su autoría: Rodríguez González M, García Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. The vanishing embryo phenomenon in oocyte program, Human Reproduction, 17:798-802, 2002.

Introducción

Desde la aplicación y el desarrollo clínico de las técnicas de reproducción asistida (TRA) se observó un incremento significativo de las gestaciones múltiples.¹ Este incremento lleva consigo un aumento tanto de la patología maternofetal como de la perinatal.² Entre esas complicaciones encontramos la pérdida espontánea de algunos de los sacos gestacionales en una gestación múltiple, cuya incidencia y sobre todo su etiología no están definidas. En 1945, Stoeckel se percató de que la tasa de gestación gemelar era mayor que la tasa de parto gemelar y aunque en esa época no existía la posibilidad de la evidencia clínica por ecografía, la reabsorción de uno de los fetos (*foetus papiraceus*) ya estaba descrita.³

Con la incorporación de la ecografía transvaginal y el desarrollo de las TRA se descubre que el efecto de la gestación o embrión evanescente (*vanishing embryo*) no es un fenómeno infrecuente. Poco se conoce sobre su fisiopatología e incluso algunos autores lo han definido como un mecanismo de adaptación natural.⁴ Algunos factores etiológicos como las aneuploidías⁵⁻⁹ o las anomalías congénitas¹⁰ también han sido relacionadas. Dadas las dificultades existentes tanto en su definición como en el diagnóstico, la frecuencia de este fenómeno varía en un rango del 3.7% al 100%.^{11,12} La gran variedad de la población estudiada y las limitaciones técnicas en su diagnóstico contribuyen al incremento de la confusión existente en torno de este particular fenómeno.

Definimos el fenómeno de "*vanishing*" como la pérdida espontánea de uno o más embriones tras haber observado actividad cardíaca fetal. Con el fin de reducir los errores interpretativos, definimos la existencia de gestación intrauterina en función de varias de sus características ecográficas: doble contorno, identificación de la vesícula vitelina y reconocimiento de frecuencia cardíaca fetal tras la sexta semana de gestación.¹³

Tras la obtención de gestación en nuestro programa de donación ovocitaria, y su identificación clínica y ecográfica con frecuencia cardíaca fetal positiva, la pérdida gestacional precoz es de 20%.¹⁴ Esta tasa de pérdida de gestación precoz incluye tanto gestaciones simples como múltiples. La tasa de gestación múltiple en el programa de donación ovocitaria se sitúa entre 25% y 30%.¹⁵ La pérdida precoz gestacional se produce normalmente entre la octava y la novena semanas de gestación.¹⁶

El fenómeno *vanishing* se considera que se produce en 21% de las gestaciones gemelares dicoriónicas y en 50% de las gestaciones gemelares monocoriónicas.¹⁷ En las gestaciones triples, la reabsorción espontánea de uno de los embriones se produce en 90% de los casos durante las primeras siete semanas de gestación.¹⁸ El sangrado vaginal o *spotting* es el signo clínico más frecuentemente observado (15% a 25% de los casos).¹⁹ Este sangrado se asocia con la pérdida gestacional precoz entre 7.8% y 76.5% de los casos.²⁰ Cuando se estudia la placenta, el embrión evanescente se describe como quiste placentario,²¹ vellosidades coriales degeneradas,⁸ depósito de

fibrina,²⁰ nódulos o embriones macerados.¹³

Con el fin de evitar al máximo realizar una reducción selectiva embrionaria en las gestaciones múltiples se estudiaron distintas variables. Sin embargo, ni los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana,²² la longitud cráneo-caudal embrionaria,²³ la bradicardia fetal¹⁹ o el sangrado vaginal en el primer trimestre mostraron ser predictivos del fenómeno de evanescencia embrionaria.

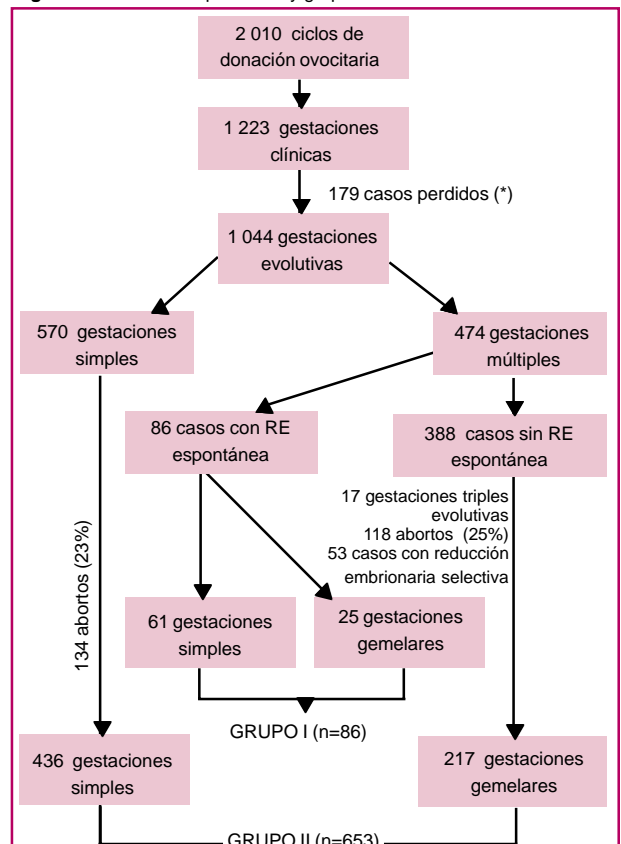
La donación ovocitaria ofrece un excelente modelo para evaluar el desarrollo de las gestaciones múltiples desde su inicio. Nuestro objetivo es triple. Por un lado, analizar la incidencia del fenómeno de la evanescencia embrionaria en la población de pacientes infértiles sometidas a este tipo de tratamiento y describir las complicaciones perinatales que este fenómeno podría implicar. Comparar esas complicaciones con las determinadas en estudios previos y, si estas complicaciones fueran similares, determinar si también tendrían lugar en casos de reducción embrionaria selectiva.

Material y método

Pacientes

Desde enero de 2000 hasta abril de 2003 se estudiaron de forma retrospectiva 1 223 gestaciones procedentes de nuestro programa de donación ovocitaria. Se incluyeron 2 010 ciclos de donación ovocitaria, la media de ovocitos donados y de embriones transferidos fue de 7.4 ± 1.9 y 3.2 ± 1.5 , respectivamente. La edad media de las pacientes receptoras fue de 37.9 ± 6.1 años. Aquellas gestaciones múltiples con evidencia de evanescencia de alguno de sus embriones

Figura 1. Selección de pacientes y grupos de estudio.



RE: Reducción embrionaria;

(*) Debido a un incompleto seguimiento;

Grupo I: grupo estudio; Grupo II: grupo control

constituyeron el grupo I (grupo estudio). El grupo II (grupo control) lo constituyeron las gestaciones únicas o las gestaciones múltiples sin reducción espontánea (figura 1). La evolución obstétrica de las gestaciones se realizó comparando respectivamente las gestaciones simples y dobles con reducción espontánea con aquellas gestaciones inicialmente simples y dobles que no presentaron reducción espontánea. El fenómeno *vanishing* fue diagnosticado cuando al menos un embrión se reabsorbió tras la visualización previa de frecuencia cardíaca fetal. Los casos de gestaciones anembrionadas, reducción embrionaria selectiva o de gestaciones triples evolutivas fueron excluidos de este análisis.

No se observaron diferencias entre los grupos establecidos en función de la edad de la receptora, causa de esterilidad o características de las pacientes donantes (tabla 1). El protocolo de estimulación ovárica, la terapia hormonal sustitutiva, la punción-

Tabla 1. Características comparativas entre el grupo I (evidencia de reducción embrionaria espontánea) y el grupo II (ausencia de reducción embrionaria espontánea).

	Grupo I (n:86)	Grupo II (n:653)
Edad de la paciente receptora	37.9 ± 6.1	38.1 ± 5.4
Edad de la paciente donante	27.6 ± 4.4	26.6 ± 4.1
No. de ovocitos donados	8.4 ± 1.9	8.6 ± 3.2
No. de embriones transferidos	4.3 ± 0.8	4.1 ± 1.2
Estradiol sérico en pacientes receptoras (pg/ml) (en el día 15º de THS)	226.5 ± 114.3	342.8 ± 101.3 (a)
Grosor endometrial en paciente receptora (mm) (en el día 15º de THS)	10.7 ± 1.7	11.5 ± 2.1
Días de estradiol (días de THS hasta la transferencia embrionaria)	38.1 ± 7.0	37.5 ± 8.5

(a) P < 0.005

THS: Terapia hormonal sustitutiva. FOP: Fallo ovárico precoz.

TRA: Técnicas de reproducción asistida

aspiración folicular y el manejo de los gametos en un laboratorio de fecundación *in vitro* han sido previamente descritos.²⁴

Método

El protocolo de terapia hormonal sustitutiva para las pacientes receptoras también fue descrito previamente.²⁵ De forma abreviada señalamos que las pacientes con función ovárica fueron desensibilizadas con la administración *depot* de acetato de leuprolina (Ginecrin depot; Abbott SA, Madrid, España) en la fase secretora del ciclo previo. La terapia hormonal sustitutiva se inició en el día 1 del ciclo con la administración de 2 mg/día de valerianato de estradiol (Progynova; Schering Spain, Madrid, España) desde el día 1 al día 8; 4 mg/día desde el día 9 al 11, y 6 mg/día desde el día 12 en adelante. Tras 13 días de administración de valerianato de estradiol, las pacientes receptoras ya estaban preparadas y en espera de una donación ovocitaria. El día de la punción-aspiración folicular y obtención ovocitaria, la paciente iniciaba la administración adicional de 800 mg/día de progesterona micronizada por vía vaginal (Progeffik; Laboratories Effik SA, Madrid, España). La transferencia embrionaria fue realizada 48 horas después de la captación ovocitaria, por vía transcervical. La administración diaria de 6 mg/día de valerianato de estradiol y de 800 mg/día de progesterona se mantuvo durante 15 días, hasta conocer el resultado de hCG sérica. Tras la positividad de la hCG, la evolución de la gestación fue controlada semanalmente por ecografía transvaginal (Siemens Sonoline SI 410). El primer control ecográfico se realizó tras 7 días de la positividad de la prueba gestacional. Tanto el valerianato de estradiol como la progesterona se mantuvieron en las mismas dosis hasta el 80º día de gestación.²⁶

Análisis estadístico

Los datos continuos fueron expresados como media ± desviación estándar. Los valores categóricos fueron expresados como n (%). Las pruebas t de Student, chi cuadrado y exacta de Fisher fueron usadas para establecer la significación estadística, considerándose como tal un valor de p < 0.05. Para el cálculo estadístico se empleó Sigmasat para Windows, versión 2.0

(Jandel Scientific Corporation, San Rafael, CA, EE.UU.).

Resultados

De un total de 1 223 gestaciones obtenidas tras donación ovocitaria y controladas en nuestra institución, 474 fueron gestaciones múltiples (38.7%). La reducción embrionaria espontánea se observó en 86 casos (18.1%) (figura 1). Su incidencia se incrementó con el aumento del número de sacos gestacionales que se visualizaron inicialmente (tabla 2) (p < 0.03). Sesenta y una pacientes (70.9%) experimentaron reducción espontánea antes de la octava semana de gestación y sólo en 25 pacientes (29%) se observó entre la novena y la undécima semanas de gestación. La media de la edad gestacional en la que la reducción embrionaria espontánea fue visualizada se situó en 7.1 ± 1.7 semanas de gestación, sin que hubieran diferencias entre gestaciones dobles, triples o cuádruples. La incidencia de la reducción embrionaria espontánea no se vio influida por la edad de la paciente, ni por el número de embriones transferidos u otra característica de las

Tabla 2. Reducción embrionaria (RE) espontánea en relación con el número de sacos gestacionales visualizados inicialmente.

	Dobles	triples	Cuádruples	Total
Gestaciones múltiples iniciales	375	98	5	478
1 embrión evanescente	57 (15.2)	24 (24.4)	0 (0)	81 (16.9)
2 embriones evanescentes	0 (0)	4 (4.0)	1 (20.0)	5 (1.0)
Total RE espontánea (%)	57 (15.2) ^a	28 (28.5) ^a	1 (20.0)	86 (17.9)

(a) P < 0.05

pacientes donante y receptora, exceptuando el nivel sérico de estradiol de esta última en el día 15 de terapia hormonal sustitutiva (tabla 1).

El sangrado vaginal fue el signo clínico significativamente más común entre las gestaciones con reducción espontánea frente al grupo control (p < 0.005). Sin embargo, no hubo diferencias significativas con respecto a la tasa de aborto entre ambos grupos (p = NS) (tabla 3).

Tabla 3. Pérdida precoz de gestación en donación ovocitaria con y sin reducción embrionaria espontánea.

	Gest. simple RE (n:61)	Control (n:436)	Gest. gemelar RE (n:25)	Control (n:217)
Metrorragia 1er trimestre	28 (52.8%) (b)	29 (15.9%) (b)	14 (63.6%) (a)	34 (15.8%) (a)
Tasa de aborto	3 (5.6%)	19 (10.4%)	2 (9.0%)	55 (25.5%)
Aborto precoz (<12 sem.)	2 (3.7%)	18 (9.8%)	2 (9.0%)	45 (20.9%)
Aborto tardío (13-24 sem.)	1 (1.8%)	1 (0.5%)	0 (0%)	10 (4.6%)

(a) P < 0.005; (b) P < 0.005

La evolución y el desarrollo perinatal de las gestaciones que habían experimentado reducción espontánea también se compararon con aquellas gestaciones que no la habían presentado (tabla 4). Las gestaciones simples o gemelares con reducción espontánea, lo fueron desde el final del primer trimestre de gestación. La incidencia de hipertensión inducida por la gestación fue menor en gestaciones con reducción espontánea frente al grupo control (p < 0.03). Por otra parte, la rotura prematura de membranas fue siempre ligeramente mayor en el grupo con reducción espontánea, pero no de forma significativa. Sólo se observó una incidencia significativamente mayor de rotura prematura de membranas a término en gestaciones gemelares con reducción embrionaria espontánea (p < 0.005). La edad gestacional en el momento del parto, el modo de parto y el peso del neonato fueron similares entre el grupo de estudio y el grupo control (p = NS).

En el estudio de los 53 casos en los que se realizó reducción embrionaria selectiva de un embrión (evolución de gestación triple a gestación gemelar) se observó una incidencia de aborto en el segundo trimestre de 5.6% (3/53), una incidencia de parto prematuro (entre las semanas 27 y 34 de gestación) de 18.8% (10/53), una incidencia de hipertensión inducida por la gestación de 3.7% (2/53) y reducción embrionaria espontánea de un embrión de 9.4% (5/53).

Tabla 4. Evolución perinatal de las gestaciones obtenidas tras donación ovocitaria con y sin reducción embrionaria espontánea. (*) Solo las gestaciones con desarrollo por encima de las 24 semanas de gestación fueron incluidas en este análisis.

	Gest. simple		Gest. gemelar	
	RE (n=61)	Control (n=436)	RE (n=25)	Control (n=217)
Retraso de crecimiento fetal	2 (4.0%)	17 (10.4%)	4 (20.0%)	26 (16.2%)
Hipertensión inducida por la gestación	3 (6.0%)(a)	29 (17.7%)(a)	1 (5.0%)(b)	41 (25.6%)(b)
Rotura prematura de membranas	12 (24%)(c)	9 (5.5%)(c)	4 (20.0%)(d)	9 (5.6%)(d)
Parto pretérmino	2 (4.0%)	0 (0%)	1 (5.0%)	12 (7.5%)
Rotura a término de membranas	4 (8.0%)	12 (7.3%)	5 (25.0%)(e)	4 (2.5%)(e)
Peso neonato (g)	3 016 ± 620	3 071 ± 641	1º gemelo	
			2 503 ± 408	2 353 ± 563
Edad gestacional en el momento del parto (semanas)	37.0 ± 2.6	35.5 ± 4.1	2º gemelo	
			2 367 ± 448	2 265 ± 570
Parto por cesárea	32 (64.0%)	100 (61.3%)	15 (75.0%)	119 (74.3%)

(a) P < 0.03; (b) P < 0.03; (c) P < 0.005; (d) P < 0.05; (e) P < 0.001

Discusión

La implantación de múltiples embriones no es un hecho infrecuente en un programa de donación ovocitaria.¹⁵ Sin embargo, la posibilidad de reabsorción espontánea de alguno de esos embriones antes de la octava semana de gestación determina un menor número de gestaciones multifetales evolutivas²⁷ y, sobre todo, la posibilidad de mantener una actitud conservadora y expectante antes de realizar reducción embrionaria selectiva. En nuestro estudio de 2002,²⁸ observamos que las complicaciones más comunes en gestaciones con reducción embrionaria espontánea fueron la metrorragia en el primer trimestre de gestación y la rotura espontánea de membranas. Establecer una explicación del origen de estas complicaciones no era fácil y propusimos la hipótesis de que la existencia de tejido embrionario remanente podría reducir la superficie de contacto entre placenta y pared uterina, disminuyendo así el aporte vascular y de nutrientes. Ese tejido remanente podría desencadenar más tarde un proceso inflamatorio subclínico que diera lugar a parto pretérmino^{29,30} o a rotura prematura de membranas.

Por ese motivo quisimos ampliar el estudio a un segundo período (enero de 2000 a abril de 2003), en el que constatamos el sangrado en el primer trimestre como el signo clínico más

frecuente y que la rotura prematura de membranas presentaba mayor incidencia, aunque en esta ocasión no de forma significativa, en el grupo de pacientes con reducción embrionaria espontánea.

Quisimos averiguar si estas complicaciones se podrían extrapolar a los casos de reducción embrionaria selectiva. En este grupo, la complicación obstétrica más frecuente fue el parto prematuro, con una incidencia de 18.8% (10/53) (frente a 8% observado en las gestaciones gemelares con reducción embrionaria espontánea); seguida del aborto en el segundo trimestre, con 5.6% (3/53) (frente a 4% de las gestaciones gemelares con reducción embrionaria espontánea). Aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos, destaca la alta incidencia de parto prematuro (entre las semanas 27 a 33 de gestación) en el grupo de reducción embrionaria selectiva. Los avances y medios en el cuidado perinatal existentes en nuestro ámbito asistencial determinaron la ausencia de mortalidad perinatal, pero sí una alta incidencia de morbilidad.

Parece ser que el tejido embrionario remanente, pero sobre todo la manipulación instrumental realizada en la reducción embrionaria selectiva, ejercen la activación de mecanismos inflamatorios que desencadenan el parto prematuro o la rotura prematura de membranas.

Sobre la baja incidencia de hipertensión inducida en el embarazo en el grupo con reducción embrionaria espontánea planteamos la hipótesis de que una gestación previa (incluso si ésta fuera una pérdida gestacional precoz) actuaría como mecanismo de protección frente a la preeclampsia. Se observa una incidencia muy similar entre ambos grupos (4% en el grupo de gestaciones gemelares con reducción espontánea y 3.7% en el grupo de gestaciones gemelares).

Los datos obtenidos en este estudio pueden ayudarnos a la hora de orientar y aconsejar sobre la evolución obstétrica a parejas con gestación obtenida tras donación ovocitaria. Al mismo tiempo, pueden permitir una actitud conservadora al demorar la realización de la reducción embrionaria selectiva más allá de la novena semana de gestación, y aportar resultados sobre el debate acerca del número de embriones a transferir.

Manuel Rodríguez González

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

C - Trastornos del Sueño Durante la Menopausia



Guillermo Acosta Osio

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Profesor Titular y Director del Departamento de Gineco/Obstetricia, Coordinador de la Clínica de Menopausia, Universidad & Hospital Metropolitano, Barranquilla, Colombia.

Otro trabajo de su autoría: Acosta Osio G. Manejo del dengue hemorrágico durante el embarazo y presentación de 2 casos, Revista Colombiana de Obstetricia & Ginecología, 52 (1), 2001.

La menopausia, que es el cese permanente de las menstruaciones por un mínimo de 12 meses, se divide en tres períodos, a saber: *premenopausia*, que se inicia desde 5 a 6 años antes y se considera también homóloga al climaterio (el climaterio marca en la mujer el fin de la capacidad reproductora,

con disminución gradual de la función ovárica y estrógena);¹ *menopausia* propiamente dicha, que se inicia al estar la mujer 12 meses sin presentar ciclo menstrual, y *posmenopausia*, que comprende hasta 15 años después.¹

La menopausia es una etapa es muy compleja y variable en la vida de cada mujer, pues las fluctuaciones impredecibles de la función ovárica a la que está sometida se manifiestan de múltiples maneras, afectan todo el organismo femenino, desde la piel, pasando por las mucosas y llegando hasta el cerebro, arterias, etc. Estos cambios hormonales, marcados con elevación de LH y FSH, disminución de los estrógenos por la menor producción folicular, reducción de progesterona y ausencia de andrógenos ováricos,² producen modificaciones en el ciclo menstrual, que se vuelve más largo o más corto, con sangrado más abundante, de mayor duración e irregular. Cuando investigamos otro tipo de alteraciones asociadas encontramos, en el ámbito neurovegetativo: sofocos, palpitaciones, parestesias, náuseas, cefalea, vértigo y, apenas mencionado, el insomnio.^{3,4}

También se describen otros trastornos psicológico-cognitivos, que incluyen depresión, irritabilidad, falta de concentración, alteración de la memoria y olvido, así como dificultades sexuales por disminución de la lubricación vaginal, alteraciones en la libido, dispareunia, prurito e incontinencia urinaria.³

Vale la pena recordar que la fisiopatología del sueño en la perimenopausia está relacionada con un desequilibrio neuroendocrino y no es solamente de índole psíquica, que los trastornos depresivos asociados confirman lo anterior y que estos trastornos son más endocrinológicos que psicológicos o sociológicos ya que las aminas biógenas están implicadas profundamente. El sueño superficial tipo REM y de fases de vigilia en plena noche se asocia a pulsos de LHRH determinados por elevación de la noradrenalina, y el sueño profundo está en relación con la elevación de la serotonina y sustancias serotoninérgicas (triptófano) que determinan una acción sedante en estas mujeres; la mujer perimenopáusica duerme mal y tiene sofocos debido al predominio de la noradrenalina sobre la serotonina, por consiguiente, hay aumento de los pulsos hipotálamicos de LHRH, de LH y alteraciones secundarias vasomotoras, del sueño y excitabilidad, produciéndose a su vez efectos secundarios por estas causas.²⁻⁵

La disminución normal de las funciones del SNC relacionada con la edad afecta no sólo la función cognitiva, emocional y motora, sino también la capacidad de generar sueño profundo en el momento adecuado de la noche. Es importante tener en cuenta que el sueño es un proceso activo del cerebro y no sólo la ausencia del estado de vigilia.^{6,7}

A partir de una revisión de la literatura encontramos que los trastornos del sueño se mencionan como algo muy común de la perimenopausia, pero todavía no se observa que se les asigne la importancia que conllevan. Según Kravitz⁸ en su estudio multiétnico con 12 603 mujeres, que incluyó caucásicas, americanas, chinas, japonesas, africanas e hispanas de 40 a 55 años, encontró alteraciones en el sueño en el 38% de esta población, con la incidencia más baja en la premenopausia (31%), la más alta en la perimenopausia tardía (45.4%) y en la posmenopausia quirúrgica (47.6%). También encontró diferencias entre los grupos étnicos: el 28% de las japonesas y el 40% de las caucásicas presentaron alteraciones, este autor concluye que las dificultades para conciliar el sueño tienen relación con la transición menopáusica y no con la edad de la mujer y que los síntomas vasomotores tienen alta relación con esta problemática.⁸ Al revisar la frecuencia de consultas por síntomas, encontramos que los estados depresivos se presentan en 72%, los sofocos en 69%, la sudoración en 58% y, en cuarto lugar, el insomnio, con 63%.⁹ Goonaratna,¹⁰ en Sri Lanka, encontró el insomnio en primer lugar con 57.5%; seguido de dolor articular, 55.8%; sudoración nocturna, 55.6%; sofocos, 40.2%; irritabilidad, 35%, y cefaleas, 33%; éste es de los pocos autores que le dan a este síntoma que afecta el estilo de vida de la mujer la importancia que se merece. Salvatierra¹¹ incluye el insomnio entre los síntomas psicológicos en último lugar, y coloca en primer término la disminución del rendimiento (¿a causa del insomnio?), seguida de astenia, nerviosismo, depresión y frigididad. Otro autor que encontró disminución del rendimiento o letargia es Yahya,¹² quien recogió datos de 20 pueblos situados en las afueras de la ciudad de Lahore, India, y detectó entre los síntomas asociados a la menopausia, en primer lugar, la letargia, 65.4%; seguida de alteraciones en la memoria, 57.7%; síntomas urinarios, 56.2%; agitación, 50.8%; depresión e insomnio, en quinto lugar, 38.5%; sofocos, en sexto lugar, 36.2%, y por último dispareunia, 16.9%, con un promedio de duración de los síntomas de 2 a 30 meses.

Nora Keenan,¹³ en su estudio con 2 602 mujeres, encontró entre los ocho síntomas analizados los sofocos, 62.9%; sudoración nocturna, 48%; problemas para dormir, en tercer lugar, 41.1%, e incluso encontró que cerca de 45% de las mujeres no consultaban por estas molestias y que solamente 16% no manifestaron sintomatología alguna.

Steiger¹⁴ manifiesta que las alteraciones del sueño asociadas a depresión, como la reducción en la continuidad del sueño y el

sueño superficial, son mayores en la mujer posmenopáusica que en la premenopáusica, e incluso el aumento de la FSH se correlaciona con disminución del sueño superficial; en mujeres premenopásicas las alteraciones no tuvieron nada que ver con la secreción hormonal.

La inestabilidad vasomotora se presenta en 85% de las pacientes, varía entre 40 y 1 o 2 sofocos al día, con aumentos de la temperatura de hasta 3°C debido a los cambios en la termorregulación provocados por alteraciones de la neurotensina, catecolamina y LH.^{15,16} Uno de los principales síntomas de estos sofocos es la alteración del sueño, produciéndose a su vez insomnio, fatiga, depresión, nerviosismo e irritabilidad, ya que la eficacia del sueño es menor y la latencia hasta REM aumenta.¹⁷ Polo-Kantola y col.¹⁸ evaluaron en 63 pacientes la relación entre síntomas vasomotores y anomalías en el polisomnograma, sin encontrar alteraciones en éste, y concluyen que la masa corporal y la edad tienen mayor efecto en la alteración de la calidad del sueño que los sofocos.

Los trastornos del sueño durante la menopausia tienen diferentes grados de intensidad y pueden ser crónicos o transitorios, incluyen dificultad para dormirse en la noche, inquietud en el reposo nocturno con sueño ligero, despertar temprano, acortamiento de la duración del sueño y despertar a mitad de la noche sin dormir más.⁶

La dificultad para dormirse en la noche o iniciar el sueño es característica en pacientes con ansiedad de desempeño en el sueño y relaciones inadecuadas con frustración por su insomnio al momento de irse a dormir. El no iniciar el sueño puede vincularse con un menor impulso para dormir debido a actividad física inadecuada, a sueño diurno excesivo o a tratar de dormir a la hora equivocada por alteración o inversión del ciclo circadiano; es importante considerar también los trastornos de ansiedad, el sueño disfuncional, los hábitos de la persona y los trastornos dependientes de hipnóticos o el síndrome de piernas inquietas.^{3,4,6}

La dificultad para mantener el sueño o la inquietud en reposo pueden ser causadas por trastornos psiquiátricos o médicos, por el síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, trastornos ambientales, pesadillas o ingestión de alcohol.^{6,14}

El acortamiento de la duración del sueño se considera natural si ha estado presente durante la vida adulta, si no se presenta fatiga ni somnolencia durante el día, si la mujer refiere que el sueño breve siempre le resultó reconfortante y si las siestas son poco frecuentes o breves.¹⁹ En el despertar temprano por la mañana se deben considerar la depresión, el uso de hipnóticos de acción corta y el síndrome de fase avanzada del sueño.²⁰

Las investigaciones en laboratorios del sueño detectaron que durante la menopausia se presenta afectación de las fases REM, con acortamiento de su tiempo total y alargamiento de la latencia y, aunque es más intensa con la presencia de sofocos, la correlación entre ambos no es absoluta.^{18,20}

De todas formas, cuando se presentan trastornos del sueño es necesario distinguir si son secundarios a los sofocos, a procesos depresivos o alteraciones hipotálamicas, por hábitos inadecuados como el exceso de siestas, al uso de estimulantes como café, alcohol, tabaco, fármacos, a molestias físicas por problemas de salud como artritis o dolores de otra etiología e incluso por nicturia.^{3,4,9} Según el boletín técnico del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG),²¹ el trastorno más frecuente del sueño en la perimenopausia es el alargamiento de la latencia, es decir que el tiempo desde que la paciente se acuesta hasta que se duerme no debe exceder los 10 minutos, pues si supera ese tiempo, se puede considerar que ya presenta trastorno del sueño.

Es importante un buen interrogatorio para conocer la etiología y así dar el tratamiento indicado. Se debe investigar la cronicidad, el esquema actual de sueño-despertar, la hora en que la paciente se acuesta, la hora en que apaga las luces, latencia, duración del sueño, despertares nocturnos y su frecuencia; diferencia entre días de semana y fines de semana, conducta durante los períodos en que la paciente está despierta

y los factores que contribuyen al despertar, si existen trastornos en el desempeño laboral, en actividades sociales; cómo se comporta su compañero de cama en general. Se debe también indagar acerca de si presenta ansiedad o depresión, la utilización de fármacos, alcohol, cafeína, tabaco, etc.;^{5,22} los problemas psiquiátricos,²³ los problemas médicos como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, dolor lumbar, de cadera, osteoartritis y trastornos gastrointestinales también deben ser analizados.²⁴ Recomendando el documento publicado por la Asociación Americana de Trastornos del Sueño, en el que se incluye información amplia para clasificar dichos trastornos.²⁵

Owens²⁶ estudió 521 mujeres con menopausia y encontró que el 42% de ellas reportaban algún tipo de disturbio en el sueño, asociado con altos niveles de ansiedad, depresión, estrés y elevación leve de la presión, presentándose con más énfasis en aquellas que estaban en transición hacia la menopausia sin terapia de reemplazo hormonal (TRH). Al realizar un estudio polisomnográfico a pacientes entre 56 y 77 años, se encontró mayor tendencia a dormir en la tarde y acortamiento del sueño con despertar temprano.²⁷ Shahar y col.,²⁸ revisaron 2 852 mujeres mayores de 50 años y encontraron también que aquellas sin TRH, presentaban hasta el doble de alteraciones del sueño y concluyen que la terapia hormonal podría jugar un papel para prevenir estos trastornos.

Young²⁹ estudió 589 mujeres en el laboratorio del sueño y encontró que los eventos de apnea o hipopnea por hora se incrementaron en la transición menopáusica, siendo mayores en la perimenopausia que en la premenopausia y mayores aun en la posmenopausia, concluye que la evaluación de la calidad del sueño en la mujer durante la menopausia debe realizarse con prioridad, sobre todo en aquellas que roncan, están somnolientas o tienen sueño insatisfactorio.

Bixler³⁰ realizó un estudio más amplio, en una primera fase incluyó 12 219 mujeres y 4 364 hombres, de entre 20 y 100 años, y de éstos seleccionó para una segunda fase 1 000 mujeres y 741 hombres con trastornos, para una noche de estudio en el laboratorio del sueño; encontró que la apnea del sueño era más frecuente en hombres, con una relación de 3.3:1, este tipo de apnea fue menor en la premenopausia (0.6%) y en la posmenopausia con TRH (0.5%) y al parecer se asoció con obesidad. En las mujeres posmenopáusicas sin TRH, Bixler encontró que la alta incidencia de apnea fue significativamente mayor que en aquellas que recibían TRH (2.7% vs. 0.6% $p = 0.02$). Este autor concluye que la menopausia es un factor de riesgo de apnea del sueño en las mujeres, pero en aquellas con TRH este riesgo es menor.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente e iniciarse una vez se tenga el diagnóstico preciso; para los trastornos del sueño debidos a la menopausia, el ejemplo clásico del efecto de los estrógenos se puede observar en varios estudios. Schiff y Regestein³¹ suministraron 0.625 mg de estrógenos conjugados vs. placebo a 16 mujeres, 8 con salpingo-ooforectomía y 8 con menopausia natural. Al mes de tratamiento notaron que las que habían recibido estrógenos disminuyeron significativamente la fase de latencia ($p < 0.05$) y tenían más sueño REM ($p < 0.05$) con diferencias significativas en el tiempo total de sueño, el tiempo para despertar y en cada estadio del sueño, que aquellas que recibieron placebo. Polo-Kantola y Erkkola³² realizaron un estudio similar con 63 pacientes para evaluar la mejoría en la calidad del sueño con los estrógenos, concluyeron que esta terapia mejora significativamente el sueño de la mujer menopáusica, favorece el sueño en la mujer con insomnio o el sueño alterado por los sofocos y que la mejoría de los síntomas climatéricos fue el mejor factor predictivo beneficioso de los estrógenos sobre el sueño.

Keefe y col.³³ encontraron que al mes de tratamiento con estrógenos solos o asociados a progesterona, el síndrome de apnea del sueño se redujo en todas las pacientes; esta reducción fue de hasta el 50% en las que recibieron ambos fármacos y el distrés respiratorio disminuyó 25% en todas, aconsejan seguir realizando este tipo de estudios para reunir mayor número de

pacientes. De todas formas, el tratamiento con estrógenos en la posmenopausia ayuda a restaurar los parámetros normales del electroencefalograma durante el sueño, lo cual contribuye a mejorar las funciones cognitivas.³⁴ No obstante, después de conocer los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI),³⁵ recordamos que debemos ser prudentes y que el tratamiento debe ser individualizado cuando se van a indicar hormonas; debemos evaluar los riesgos, los beneficios³⁶ y considerar las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) para la TRH.³⁷

Los hipnóticos sedantes pueden ser apropiados pero todavía no están aprobados por la Academia Americana de Medicina del Sueño para su uso a largo plazo,⁶ por lo que el énfasis está puesto en las técnicas conductuales para reformar los hábitos. Cuando el principal problema es iniciar el sueño se aconseja un agente con vida media breve tipo zaleplón o zolpidem (que no son benzodiazepinas); cuando se trata de mantener el sueño se aconseja uno de vida media intermedia, como lorazepam o temazepam; en tanto que los de vida media prolongada, como el flurazepam, se reservan para pacientes no ancianos que requieren tratamiento diurno con ansiolíticos,⁶ tratando siempre de utilizar la dosis mínima por el menor tiempo necesario.^{5,6,38}

Existen otros tratamientos alternativos que es importante mencionar, sobre todo para aquellas mujeres que deseen una alternativa diferente a la TRH o a los hipnóticos. Por ejemplo, la utilización de salvia y alfalfa, que por su acción antidopaminérgica alivia los sofocos y los sudores nocturnos y, por consiguiente, el insomnio.³⁹ Los fitoestrógenos derivados de la soja, ricos en isoflavonas, en dosis de 35 mg al día en dos tomas durante 4 meses mejoraron significativamente la sintomatología de 190 mujeres en el Hospital de la Macarena, en España.⁴⁰ También los fitoestrógenos de la semilla de lino y del trébol rojo tienen efecto similar.⁴¹ En un estudio con 381 mujeres de entre 47 y 69 años, tratadas con una fórmula de hierbas conteniendo serpentaria, orozuz, sauzgatillo y ñame, se encontró que el 87% informaban mejoría significativa en los trastornos del sueño y otros síntomas de la menopausia.⁴² Por otra parte, en las islas de la Polinesia se utiliza mucho la kava,⁴³ en tanto que los homeópatas recomiendan la sepia para la inestabilidad vasomotora, los sudores nocturnos y la fatiga diurna por falta de sueño.⁴⁴

El uso de productos naturales para el manejo de los síntomas de la menopausia –que incluye los trastornos del sueño– está en aumento, y varios estudios^{45,46} muestran resultados que parecen tan efectivos como las terapias convencionales. Además, en un estudio reciente se utilizó acupuntura, pero sin resultados concluyentes, debido a que el grupo de mujeres con alteraciones del sueño se retiró del estudio.⁴⁷

De todas formas, además del tratamiento individualizado que reciba cada mujer para su trastorno del sueño, son muy importantes las recomendaciones para ella respecto de los hábitos sanos del sueño, e identificar sus alteraciones, si las hay, para estructurar un plan y ayudarla a modificarlos positivamente. Estos hábitos son:

- Tratar de acostarse y despertarse a la misma hora
- Tomar una ducha tibia o caliente
- Un vaso de leche o de manzanilla, tilo, valeriana
- No utilizar la cama para leer, ver televisión, discutir
- Tener el colchón y la almohada en buen estado
- No realizar actividades físicas o mentales fuertes, cenar por lo menos dos horas antes de acostarse
- Evitar las siestas
- Eliminar o disminuir el consumo de café, alcohol, tabaco
- Al apagar la luz dejar el trabajo y las preocupaciones fuera
- Conservar la habitación oscura, fresca, tranquila y, de ser posible, hacer el amor para aumentar la liberación de endorfinas y lograr un mayor relajamiento.^{5,6,19,47}

los bebés más pequeños (no de bajo peso) nacieron de madres maltratadas. Seis de los 7 estudios informaron una serie de conductas negativas y complicaciones en las mujeres maltratadas. Las embarazadas maltratadas tuvieron 2.7 veces más probabilidades de presentar infecciones renales y 1.5 veces más de tener parto por cesárea. La conducta negativa informada con mayor frecuencia en dichos ensayos fue el uso de sustancias durante el embarazo.

En 10 de los 13 estudios que encontraron diferencias significativas en los resultados entre las mujeres maltratadas comparadas con las no maltratadas se observó relación significativa entre el bajo peso de nacimiento y la violencia con porcentajes entre 9% y 22%. Las mujeres maltratadas tuvieron entre 1.5 veces y 3.98 veces más probabilidades de tener un niño con bajo peso de nacimiento en comparación con las no maltratadas. Cuatro ensayos informaron riesgo incrementado de parto prematuro entre las embarazadas maltratadas en comparación con las que no lo habían sido, con un riesgo relativo que osciló entre 1.61 y 2.7. Las víctimas de la violencia tuvieron más probabilidades de mostrar conductas negativas durante el embarazo. Diez estudios comunicaron mayor consumo de alcohol y otras sustancias en las mujeres maltratadas con respecto a las no maltratadas. Además, 2 ensayos notaron que las víctimas de violencia tuvieron riesgo aumentado de menor ganancia de peso durante el embarazo.

Discusión

Comentan los autores que los hallazgos de este estudio indican que la violencia doméstica cumple un papel sustancial en los resultados del embarazo. La mayoría de los ensayos analizados encontraron una relación significativa entre violencia conyugal y las complicaciones durante el embarazo. La violencia doméstica es una fuente significativa de lesiones y muerte tanto para la madre como para el feto. El riesgo de morir violentamente durante la gestación fue más probable para las mujeres más jóvenes, solteras y de raza negra. Un hallazgo importante fueron las conductas negativas para la salud en las mujeres maltratadas, principalmente el uso de sustancias. De esta reseña surge un dato preocupante que es la ausencia de pesquisa del abuso e intervención por parte de los médicos. Como limitaciones señalan la ausencia de una definición uniforme de violencia doméstica y que los ensayos que examinaron los resultados negativos del abuso sobre la gestación no midieron las mismas variables. La falta de uniformidad hace que sea difícil establecer generalizaciones.

En conclusión, la violencia doméstica afecta a muchas embarazadas y puede producir complicaciones, incluso potencialmente mortales, tanto para la madre como para el feto. Por ello, es imperiosa la pesquisa sistemática de rutina de la violencia doméstica durante la gestación y efectuar las intervenciones necesarias cuando se detecta una víctima.

2 - Endometriosis Profunda. Definición, Patogenia y Conducta Clínica



Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G y colaboradores

Clinica Ostetrica e Ginecologica I, Istituto Luigi Mangiagalli, Universidad de Milán, Milán, Italia

[Deep Endometriosis: Definition, Pathogenesis, and Clinical Management]

Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 11(2):153-161, May 2004

Las indicaciones quirúrgicas de la endometriosis profunda deben basarse en la sintomatología de la paciente y en la falta de respuesta a la terapia médica.

Introducción

La definición de "endometriosis profunda" se basa en suposiciones anatómicas que pueden ser erróneas. De hecho, el término "profundo" debe reservarse para lesiones en el tejido retroperitoneal. Por motivos prácticos, los autores incluyen dentro de la denominada endometriosis profunda las formas infiltrativas que comprometen estructuras vitales como intestino, uréter y vejiga, así como las lesiones rectovaginales que pueden alterar considerablemente la calidad de vida debido al dolor que producen durante la menstruación y el coito, asociadas con ciertas dificultades quirúrgicas. En la presente exposición, describen la evidencia anatómica y patológica de la endometriosis infiltrativa que constituye la base de la clasificación de la enfermedad profunda y de la definición de la estrategia quirúrgica apropiada. Asimismo, proporcionan la información disponible de las opciones terapéuticas médicas cuando la cirugía no es aceptada u oportuna.

Patogénesis de la endometriosis profunda

La endometriosis en el detrusor de la vejiga, considerada excepcional, es reconocida con mayor frecuencia. Las hipótesis etiológicas propuestas comprenden el reflujo menstrual transtubárico de células endometriales con implantación en el peritoneo que recubre la cúpula vesical, la extensión de adenomiosis desde la pared uterina anterior hacia la vejiga y la metaplasia de los restos mullerianos subperitoneales localizados en el tabique vesicovaginal. La ecografía revela vegetación heterogénea, hiperecótica, intraluminal, cónica que sobresale desde la pared vesical anterior. El plano de clivaje entre el nódulo detrusor y la pared uterina anterior permite la exclusión de leiomioma. Los diámetros de las lesiones varían entre 1 y 5 cm. El cuerpo uterino se encuentra en anteflexión.

La citoscopia revela una masa intraluminal en la pared vesical posterior o cúpula. La biopsia es fundamental para la exclusión de neoplasia epitelial así como de tumores mesenquimáticos del detrusor. La pielografía intravenosa revela defectos de llenado vesical indicativos de una lesión extravesical alta y es decisiva para descartar el compromiso uretral. La resonancia magnética y la tomografía computada confirman los hallazgos ecográficos. En la cirugía, el útero está en anteroflexión y el fondo de saco anterior está obliterado parcial o totalmente debido a la adherencia entre el peritoneo del pliegue vesical y la pared uterina y el fondo. Con frecuencia, los ligamentos redondos pueden estar deformados y comprometidos en el proceso de adherencia. La endometriosis vesical no se observa en mujeres con útero en retroversión.

Esta demostrado que factores físicos y anatómicos determinan la aparición de la endometriosis. De hecho, la distribución de las lesiones está determinada por la gravedad y el resguardo de las células endometriales proporcionado por los órganos pelvianos. Los microambientes protegidos aumentan las probabilidades de implantación de las células endometriales. El fondo de saco anterior



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

es un espacio virtual en el que las células endometriales pueden encontrarse entre el peritoneo prevesical y la pared uterina anterior. La inflamación desencadenada por las pápulas de endometriosis puede producir adherencias entre las superficies adyacentes. Los implantes ectópicos se hacen nodulares cuando son recubiertos por tejido conectivo producido por la proliferación reactiva de fibroblastos, que también infiltran las capas del músculo detrusor.

La endometriosis profunda en el fondo de saco posterior podría originarse de la metaplasia de los restos müllerianos localizados en el tabique rectovaginal. Las mujeres con este tipo de lesiones presentan reducción en un tercio de la profundidad del fondo de saco de Douglas. La inflamación desencadenada por el sangrado intraperitoneal de las pápulas de endometriosis en las porciones más profundas del saco de Douglas puede ocasionar adherencias entre las superficies peritoneales adyacentes de la pared rectal anterior y el fórnix vaginal posterior, con la infiltración de las capas musculares de ambos órganos. Las placas y nódulos de endometriosis se encuentran en el fórnix vaginal posterior, caudalmente respecto del tabique retrovaginal.

La prevalencia de endometriosis ureteral varía entre 0.01% y 1%. Aunque estas lesiones son relativamente infrecuentes, pueden producir morbilidad importante debido al compromiso de la función renal. La endometriosis afecta con mayor frecuencia el ovario izquierdo debido a que el colon sigmoide crea un microambiente oculto alrededor de los anexos izquierdos que facilita la implantación de las células que se desplazan por la trompa izquierda. La endometriosis en uréter puede ser secundaria a quistes de endometriosis y a la implantación ectópica de las células endometriales a lo largo de la superficie gonadal lateral y la fosa ovárica.

Clasificación de la endometriosis profunda

Koninckx y Martin definieron por primera vez la endometriosis profunda. Ellos distinguieron las lesiones de fondo de saco y rectovaginales en tres subgrupos: tipo I, de forma cónica y desarrolladas a partir de infiltración; tipo II, de localización profunda, cubiertas por amplias adherencias, probablemente formadas por retracción, y tipo III, la más grave, con uno o más nódulos esféricos ubicados en el tabique rectovaginal con la mayor dimensión debajo del perineo.

Por otra parte, Adamyán clasificó la endometriosis retrocervical en cuatro estadios de acuerdo con la magnitud de la enfermedad. En el estadio I las lesiones están confinadas al tejido celular rectovaginal en el área de la bóveda vaginal. En el estadio II, el tejido patológico invade el cuello y la pared vaginal, ocasionando fibrosis y la formación de quistes pequeños. En el estadio III, las lesiones se propagan hacia los ligamentos uterosacros y la serosa rectal. Finalmente, en el estadio IV, la pared rectal, la zona rectosigmoide y el peritoneo rectouterino están completamente comprometidos y el saco rectouterino se encuentra totalmente obliterado.

Martin y Blatt diferenciaron entre endometriosis retrocervical, del saco retrovaginal y del tabique rectovaginal. La primera comprende lesiones en la superficie anterior del fondo de saco de Douglas, fórnix vaginal posterior y área retroperitoneal detrás o debajo del cuello sin compromiso rectal. En la endometriosis rectovaginal están comprometidas las paredes rectales y vaginales, así como las superficies vaginal y rectal del fondo de saco posterior. La endometriosis del tabique rectovaginal se refiere a lesiones subperitoneales aisladas sin continuidad con las lesiones del fondo de saco de Douglas. Un informe de publicación reciente propone una clasificación que toma en cuenta la presencia de lesiones en los sacos anterouterino y posterouterino. Distingue el estadio A (lesiones en saco anterior y vejiga) del estadio P (saco posterior), que a su vez se divide en P1 (ligamentos uterosacros), P2 (vaginales), P3 (intestinales). El último se subdivide según la presencia o ausencia de infiltración vaginal y la detección de varias localizaciones intestinales. La clasificación válida y confiable posibilita la comprensión inmediata de la gravedad de la entidad, facilita las elecciones

terapéuticas, permite la formulación de un pronóstico confiable y constituye una importante herramienta científica.

Tratamiento médico

Está bien establecido que el tratamiento hormonal no cura la endometriosis y que la cirugía suele ser la solución. Sin embargo, existen situaciones en las que el tratamiento médico es útil. La endometriosis profunda infiltrativa ha sido tratada con éxito con danazol, hormona liberadora de gonadotropina, progestágenos y combinaciones de estrógenos y progestágenos. Todas las terapias médicas son temporalmente exitosas en el tratamiento de la enfermedad que afecta el detrusor vesical, ya que la interrupción del tratamiento produce la recurrencia de la sintomatología. Sin embargo, el tratamiento prequirúrgico puede ser útil para sustentar el diagnóstico en casos dudosos. Una experiencia demostró que la administración de danazol a mujeres con endometriosis infiltrativa en el fondo de saco posterior no inhibió la ovulación, los ciclos menstruales se mantuvieron regulares, disminuyó la dismenorrea, eliminó las lesiones y permitió la concepción en algunos casos.

Si bien el acetato de leuprolida de depósito produjo mejoría importante en pacientes con endometriosis rectovaginal sintomática, la suspensión del tratamiento ocasionó la recurrencia de los síntomas. La combinación de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y de diferentes tipos de terapia esteroidea es bien tolerada y produce menos efectos adversos, sin embargo, aumenta los costos y disminuye la adhesión al tratamiento. Por otra parte, 11 mujeres con endometriosis rectovaginal persistente sometidas a cirugía conservadora fueron tratadas con un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel. Al año de la colocación del dispositivo, no presentaban dismenorrea ni dolor pelviano. También disminuyó la dispareunia profunda y el tenesmo rectal. La ecografía transrectal demostró la disminución progresiva del tamaño de las lesiones rectovaginales. Los resultados de esta experiencia son importantes ya que prueban la eficacia del tratamiento con progestágenos en un tipo de lesión generalmente considerada como refractaria a la terapia médica. Finalmente, todavía no se demostró que el danazol y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina produzcan mejores resultados analgésicos en mujeres con endometriosis infiltrativa que los progestágenos o las combinaciones de estrógeno y progestágeno.

Tratamiento quirúrgico conservador

Las lesiones infiltrativas constan de tejido fibrótico reactivo denso, con escaso endometrio ectópico. El curso patogénico que lleva a la distorsión anatómica comienza con la implantación superficial de células endometriales. Este es un importante estímulo inflamatorio que desencadena una respuesta "protectora" en la que las estructuras pelvianas se adhieren al lugar de los implantes ectópicos con el "objetivo" de circunscribir la lesión irritante y excluirla del ambiente peritoneal. Los fibroblastos participan en este proceso y la retracción de la cicatriz puede producir plegamiento e invaginación de las superficies adyacentes. Con el compromiso ovárico pueden formarse quistes de endometriosis, mientras que el plegamiento del peritoneo del fondo de saco anterior inicia la endometriosis del detrusor vesical. El compromiso del colon sigmoide y del ciego produce invaginación o plegamiento de la pared vaginal con escasa endometriosis.

Aproximadamente 1% de las mujeres con endometriosis pelviana espontánea presentan lesiones en el tracto urinario, con compromiso vesical en 84% de los casos. La endometriosis vesical cursa con síntomas variados y un inicio insidioso, similar al de la cistitis recurrente. La solución definitiva de la endometriosis vesical es la cirugía abdominal transperitoneal con laparoscopia o laparotomía.

Existen diferentes técnicas para la extirpación de las lesiones en el fondo de saco posterior durante la laparoscopia, la laparotomía o el abordaje vaginal. La endometriosis en el fondo de saco de Douglas constituye una contraindicación para el abordaje exclusivamente vaginal. Con mayor frecuencia se